ACADEMIE DE PARIS
UNIVERSITE PARIS V RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

118

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jacques VEBER
Né le 9 Juin 1939 à Périgueux (Dordogne)

Présentée et soutenue publiquement le

HYPOPLASIE UNGUEALE ET PHALANGIENNE CHEZ LES ENFANTS NES DE MERES EPILEPTIQUES TRAITEES PAR DIPHENYLHYDANTOINE

(A propos d'une observation)

Président de Thèse : Monsieur G. LEPERCQ (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

ACADEMIE DE PARIS
UNIVERSITE PARIS V RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

Année 1975 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jacques VEBER

Né le 9 Juin 1939 à Périgueux (Dordogne)

Présentée et soutenue publiquement le

HYPOPLASIE UNGUEALE ET PHALANGIENNE CHEZ LES ENFANTS NES DE MERES EPILEPTIQUES TRAITEES PAR DIPHENYLHYDANTOINE

(A propos d'une observation)

Président de Thèse : Monsieur G. LEPERCQ (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS - 6e
1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme,

En témoignage de mon amour.

A mon père,

A ma mère,

Qu'ils trouvent ici l'expression de
ma profonde affection et la ré-
compense de leurs sacrifices.

A Monsieur le Professeur Gaston LEPERCQ
Chef de Service de Pédiatrie,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la prédidence de
cette thèse.

Nous lui adressons nos remerciements.

HYPOPLASIE UNGUEALE ET PHALANGIENNE CHEZ LES ENFANTS NES DE MERES EPILEPTIQUES TRAITEES PAR DIPHENYLHYDANTOÏNE

(A propos d'une observation)

P L A N

- INTRODUCTION

I - OBSERVATION

II - OBSERVATIONS SIMILAIRES PUBLIEES

III - ETUDE COMPARATIVE DE NOTRE OBSERVATION AVEC LES PRECEDENTES

. Ressemblances
. Différences

IV - EFFET TERATOGENE DES ANTIEPILEPTIQUES EN GENERAL

V - EFFET TERATOGENE DE LA DIPHENYLHYDANTOÏNE EN PARTICULIER

VI - HYPOTHESES CONCERNANT OLIVIA

a) En rapport avec les Antiépileptiques en général,

b) En rapport avec la D.P.H. en particulier,

c) Autres origines ?

VII - CONCLUSIONS

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'enfant Olivia B., née le 12 Septembre 1971, a été hospitalisée le 11 Novembre 1974 dans le service de Monsieur le Professeur LEPERCQ à l'hôpital Léon Bernard de Brevannes (Val de Marne).

Au cours de l'hospitalisation de cette petite fille, nous avons retrouvé une hypoplasie unguéale et phalangienne associée à d'autres anomalies. La mère avait reçu des anticonvulsivants tout au long de sa grossesse et en particulier de la diphénylhydantoïne (D.P.H.).

L'existence d'observations similaires publiées dans la littérature font penser qu'il y a rapport de cause à effets entre l'intoxication maternelle et l'hypoplasie telle que nous l'avons retrouvée chez cette enfant.

Nous nous proposons de comparer notre observation à celles publiées dans la littérature et d'en tirer des conclusions tant diagnostiques que pronostiques et éventuellement de thérapeutique préventive.

o
o o

OBSERVATION

L'enfant Olivia B., née le 12 Septembre 1971, a été hospitalisée le 11 Novembre 1974 dans le service de Monsieur le Professeur LEPERCQ.

C'est à l'occasion de cette hospitalisation pour otite droite avec vomissements et diarrhée que nous avons pu examiner son cas.

Cette petite fille a eu une naissance normale.

- poids à la naissance: 3030 gr.

A 2 mois :

- taille = 53 cm
- Périmètre cranien = 37 cm.

Sa mère, âgée de 20 ans, était mariée à un cousin germain à la quatrième génération. Elle présentait depuis l'âge de 10 ans des crises d'épilepsie. A l'âge de 17 ans a eu lieu un épisode d'hypertension artérielle.

Lors de la naissance de sa fille, elle recevait des médicaments :

- gardénal : 10 à 15 cg/jour
- Dihydan : 300 mg/jour
- et aussi : - Zarontin
  - Posedrine.

A l'âge de 7 jours, le pédiatre de l'enfant constate un céphalhématome qui aurait augmenté secondairement de volume, et une anémie.

La numération : GR = 3.300.000/mm^3

BB = 11.200

Le pédiatre lui administre alors 7 mg de Vitamine K, puis la fait hospitaliser à l'hôpital Trousseau de Paris dans le service de Monsieur le Professeur Polonovski. A noter que selon la mère, Olivia aurait eu une petite hématémèse.

Le 18 Septembre 1971, l'examen d'entrée permet de noter :

- un poids de 2800 gr (perte de 230 gr par rapport au poids de naissance),
- un céphalhématome pariétal gauche,
- fontanelle normale,
- pas d'autres hémorragies visibles,
- le faciès est un peu particulier avec "yeux en amande",
- Examen neurologique normal,
- Pas de dysmorphie évidente si ce n'est :
  - . un pli palmaire unique, bilatéral,
  - . une hypoplasie de certains ongles.
- Le reste de l'examen trouve :
  - . un signe du ressaut à la hanche gauche,
  - . un souffle systolique à l'auscultation cardiaque.

- Sur le plan paraclinique :

. Numération - GR: 3.500.000/mm^3
- BB: 13.000
- hémoglobine: 12,5 g/l
- hématocrite: 36%

et macrocytose

. Glycémie: 1,01 gr/l

. Calcémie: 0,67 gr/l

. Urée: 0,30 gr/l

. Protides: 65 gr/l

. Ph: 7,38

. Ionogramme sanguin Na = 138 mEq/l
K = 5 -
Cl = 104 -

. Coproculture négative.

Le 21 Septembre 1971 :

. La numération reste anormale avec :

- 3.940.000 GR
- 10,8 g/l d'hémoglobine
- 35% d'hématocrite.

. Par ailleurs

- Fond d'oeil: normal
- étude de l'hémostase: normale
- culot urinaire: normal

Le 22 Septembre devant les résultats des examens, l'enfant est mise sous :

- totapen: 300.000 UIM
- colimycine: 250.000 "
- " : 2 c per os

La radiographie thoracique est normale. L'étude radiographique des membres supérieurs et inférieurs montre :

- une structure osseuse normale,
- des noyaux d'ossification normaux,
- une obliquité exagérée des toits des cotyles droit et gauche avec :

  angle acétabulaire de 38° à droite,
  40° à gauche.

La numération sanguine n'apporte pas de changements si ce n'est :

- une réticulocytose à 3,5%
- une anisocytose
- un nombre de plaquettes supérieur à la normale

Le 23 Septembre, malgré le processus de déglobulisation, avec les 3,5% de réticulocytes, on ne retrouve pas de signes cliniques de saignement.

- Un iode hormonal est demandé devant :

  . la peau sèche et infiltrée,

  . l'aspect un peu dense de la base du crâne.

- La bilirubine est à 14 mg/l (Nx inf. 10 mg/l)

- Test de Coombs négatif.

Le 27 Septembre :

Enfant très pâle, polypnéique.

La numération montre 2.940.000 GR et 3,4% de réticulocytes.

Le 29 Septembre :

- le myelogramme fait la veille est normal. La moelle régénère bien.

- Tension artérielle: 8/5

On passe alors 40 cc de sang total. Le taux d'acide folique, dosé :

- d'une part chez Olivia le 22 Septembre montre une activité folinique sérique de 0,2 µ g/litre (normale = 4,5 µg g/litre)
  Dosage fait par Pediococcus Cerevisiae

- d'autre part chez sa mère (Claire) le 30 septembre montre une activité folinique sérique de 0,3 µg /litre.

On constate donc un taux abaissé tant chez l' enfant que chez la mère. Cette diminution tient au fait que durant la grossesse, la mère fut sous Dihydan.

Le 30 Septembre :

- radio du crâne montre une bosse pariétale

- radio des cotyles : cotyles dysplasiques.

Le 12 Octobre la numération sanguine ne montre pas d'amélioration.

Le 19 Octobre, un transit oesogastroduodénal révèle un petit reflux gastrooesophagien en Trendelenbourg (Stade I)

On envisage alors une oesophagoscopie.

- Le 22 Octobre une oesophagoscopie sous intubation est pratiquée par Monsieur le Docteur Autier qui observe :

  . un cardia béant à 20 cm de l'arcade dentaire supérieure,

  . une nette oesophagite hémorragique de bordure avec hémorragie spontanée.

- Au total :

  a) - le dosage de l'activité folinique du sérum est abaissé tant :

  . chez Olivia = 0,2 µg/l
  . que chez sa mère = 0,3 µg/l

  - Cet abaissement peut être responsable :

  . de l'anémie initiale à 3,5 M. avec macrocytose

  . par contre le myelogramme ne montrait pas de signes patents de dystrophie érithrocytaire

  Le traitement par la Foldine a commencé le 3 Octobre à raison de 2 c/jour. Mais la numération du 20 Octobre montre :

  . que le taux des GR tend à baisser,

. que les réticulocytes diminuent.

Ce qui laisse à penser que la carence folique n'est pas seule en cause dans le déterminisme de cette anémie.

b) - Cette enfant présente également de petites malformations d'étiologie inconnue :

. dysplasie des cotyles,

. pli palmaire unique bilatéral,

. ongles anormaux, agénésiques,

. souffle systolique entendu dans les premiers jours, mais non retrouvés par la suite.

On demande alors :

. le dosage des mucopolysaccharides urinaires et sanguins (présence dans les urines de chondroïtine sulfate A et C indosable et présence également de mucoprotéines et ac. sciallique)

. un caryotype = féminin, sans anomalie décelable.

c) - L'oesophagite hémorragique de bordure constatée à l'oesophagoscopie.

L'enfant sort le 6 Novembre 1971 avec comme traitement :

- Gelopectose + Primperan
- Fumafer
- Foldine

Le 29 Janvier 1972: consultation de contrôle :

- l'enfant va très bien
- il persiste un souffle systolique de 2/6 irradiant au bord gauche du sternum
- la mobilité des hanches est normale, sans limitation
- anomalies des ongles :

  - aux mains :

  ongles normaux aux 1er et 3ème doigts des 2 mains,

  . à droite : - ébauche au 4ème doigt
  - absence d'ongle aux 2ème et 5ème doigts,

  . à gauche : - ébauche au 3ème doigt
  - quasi absence aux 2ème et 5ème doigts.

  - aux pieds : anomalies bilatérales :
    - ongle du 1er orteil normal
    - absence d'ongle aux 3ème et 5ème orteils
    - ébauche d'ongle aux 2ème et 4ème

Enfin cette enfant est tonique, éveillée avec un bon développement psychomoteur.

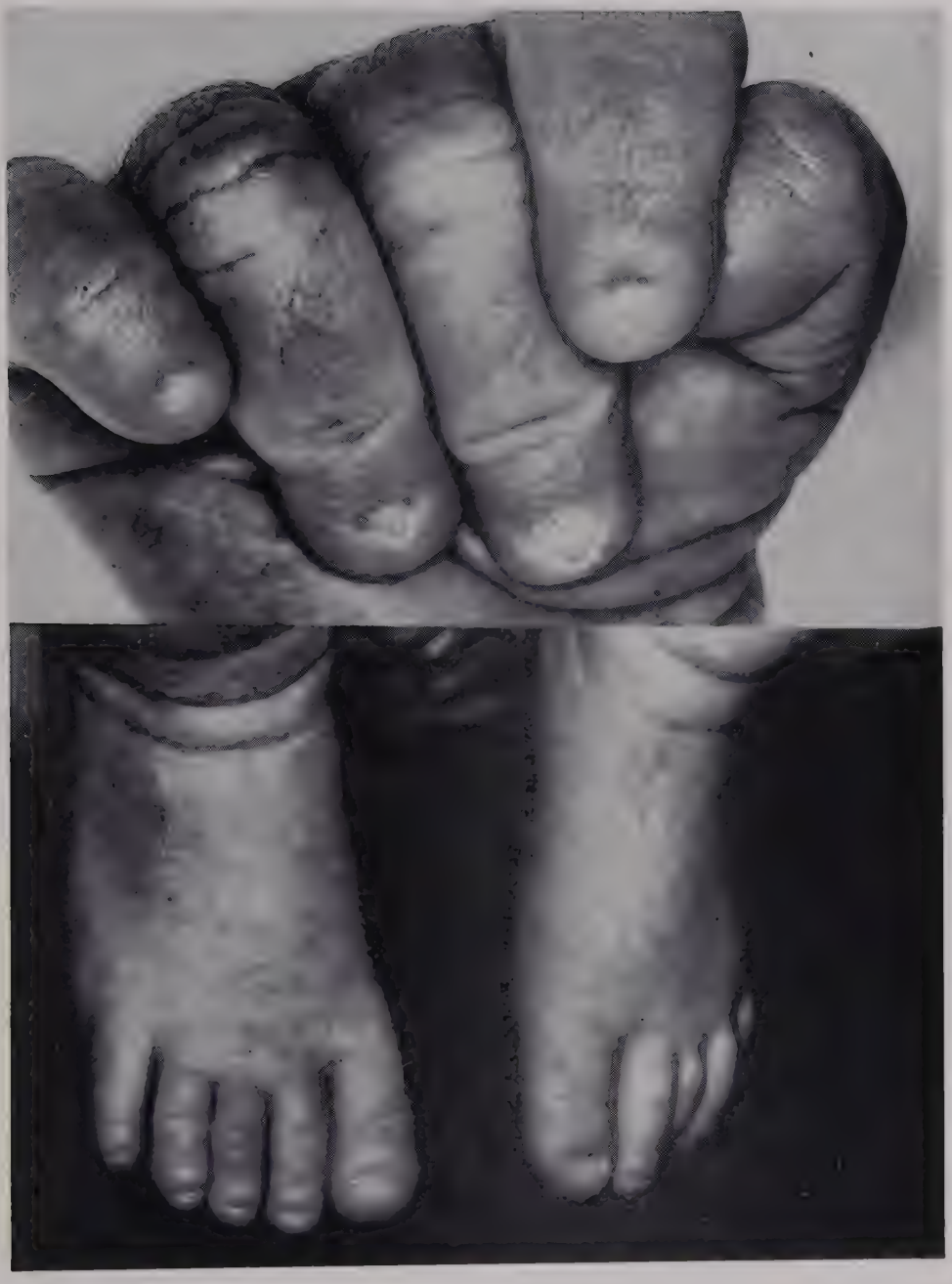
Le 18 Mars 1972: nouvelle consultation :

- l'enfant est en bonne santé
- persistance du souffle systolique,
- la mère étant enceinte, on lui prescrit 2 injections IM de Folinate de calcium à 8 semaines d'in-

Olivia à 18 jours

Photographie d'une main et des pieds

montrant l'hypoplasie unguéale



tervalle

- la numération formule est normale.

Le 16 Septembre 1972 :

- l'examen des ongles trouve une amélioration par rapport au dernier examen :

a) Au niveau des mains

- à gauche :

. ébauche des ongles du 4ème et 5ème doigts
. normaux aux 1er, 2ème, 3ème doigts

- à droite :

. ébauche aux 2ème et 5ème doigts,
. normaux aux 1er, 3ème, 4ème doigts.

b) Au niveau des pieds

- à gauche :

. ébauche aux 2ème et 5ème orteils,
. normaux aux 1er, 3ème, 4ème orteils

- à droite :

. ébauche aux 3ème et 5ème orteils,
. normaux aux 1er, 2ème, 4ème orteils

- un nouveau transit oesogastroduodénal ne montre pas la moindre malposition cardiotubérositaire.

Reflux gastrooesophagien de stade I.

- Persistance du souffle systolique qui semble organique, sans insuffisance cardiaque mais avec :

  . discrète tachypnée
  . tachycardie,

  faisant penser à une cardiopathie congénitale non cyanogène de type shunt gauche-droit (CIV probable)

- Quant à la mère, depuis mars 1972 elle a eu chaque mois une intramusculaire de Folinate de Ca.

Le 11 Novembre 1974 Olivia est hospitalisée dans le service de Monsieur le Professeur G. Lepercq.

L'examen d'entrée trouve :

- poids : 10 Kg 850
- taille: 87,5 cm
- PC : 45 cm

- L'anomalie des ongles :

  - aux mains :

    . atrophie unguéale des 4ème et 5ème doigts gauches,
    . des 2ème et 5ème doigts droits.

  - aux pieds :

    atrophie des ongles des 5ème doigts

- Diminution de taille du 5ème doigt tant à la main droite qu'à la gauche.

Une radiographie des mains et des pieds montre alors :

- au niveau des mains :

  . la 3ème phalange du 5ème doigt paraît quasi inexistante à gauche et bipartite à droite,

  . aspect court de P_3 du 2ème doigt gauche,

  . aspect en diabolo de P_3 du 2ème doigt à droite.

- au niveau des pieds :

  . à droite :

    - absence de la 3ème phalange des 3ème et 5ème orteils,
    - 3ème phalange bipartite au 2ème orteil.

  . à gauche :

    - absence de 3ème phalange au 5ème orteil
    - aspect bipartite de P_3 du 3ème orteil
    - aspect en diabolo au 4ème orteil.

Devant l'aspect de cette main, Monsieur le Docteur Fortier Beaulieu a consulté le Professeur A.K. Poznanski de l'Université du Michigan. Ce dernier pense alors que ces anomalies des dernières phalanges et plus particulièrement des 2ème et 5ème doigts se rencontrent soit dans le cadre d'un syndrome malformatif général, soit surtout chez des enfants dont la mère suit un traitement anticonvulsivant comprenant des hydantoïnes

En conclusion - Nous nous trouvons en face de malformations, notamment des extrémités, qui semblent devoir être mises sur le compte de la toxicité du Dihydan, comme le pense Monsieur le Professeur Poznanski.

M A I N S

Radiographie des mains à 10 jours

à 3 ans 2 mois

P I E D S

Radiographie des pieds à 10 jours

à 3 ans 2 mois

D 3 6

Des observations similaires de :

- Loughnan P.M. et Coll. en 1973 (26)
- Weisswasser W.H. et Coll. en 1973 (52)
- Aase J.M. en 1974 (1)
- Barry J.E. et Danks D.M. en 1974 (5)
- Hill R.M. et Coll. en 1974 (18)
- Barr-Pornanski et Schmickel en 1974 (3)

que nous allons détailler plus loin, sont un argument de plus en faveur de cette hypothèse.

OBSERVATIONS SIMILAIRES PUBLIEES

. En 1973 P.M. Loughnan, H. Gold et J.C. Vance publient (26) 7 cas de nouveau-nés de mère prenant de la phénylhydantoine, et constatent :

- D'abord des anomalies de base avec hypoplasie et ossification particulière des phalanges distales donnant des extrémités courtes, étroites, à moitié formées, tant aux doigts qu'aux orteils.

- Une hypoplasie de plus en plus sévère dans les doigts les plus médians.

- Dans six cas sur sept, les malformations au niveau des doigts étaient plus importantes qu'au niveau des orteils.

- Enfin le pouce est toujours normal.

- Le degré de dysplasie des ongles allait parallèlement avec l'hypoplasie de l'os sous-jacent.

- Les nouveau-nés présentaient des anomalies associées :

  . hernie diaphragmatique,
  . hernie inguinale bilatérale,
  . cryptorchidie,
  . atrésie pulmonaire,
  . ductus artériosus,
  . bec-de-lièvre.

. En 1973 également, Weiswasser W.H., et coll. (52) ont rapporté le cas de deux enfants malformés présentant une hypoplasie digitale avec dysplasie des ongles, dont le second avait été exposé à la diphénylhydantoine plus phénobarbital, entre autres médicaments en cours de grossesse.

. En 1973 R.M. Hill et coll. (18) publient 5 cas :

- Enfant né d'une multipare, ayant eu des crises en cours de grossesse et qui avait été soignée par diphénylhydantoine, phénobarbital et primidone.

A la naissance l'enfant présentait :

. outre une hypoplasie distale des mains et des pieds, une hypoplasie des ongles et une digitalisation des pouces

. les autres anomalies comprenaient :

. une grande fontanelle ant. et post.,
. une implantation basse des cheveux,
. un bec-de-lièvre intéressant seulement le prémaxillaire,
. une hypertrophie gingivale,
. les bouts des seins très séparés,
. une hernie inguinale bilatérale.

Le caryotype était normal.

Cette femme avait eu déjà un aîné de 2 ans qui présentait des malformations mineures semblables, et plus tard un autre enfant offrant les mêmes particularités à l'exception du bec-de-lièvre et des hernies inguinales. Mais ces deux derniers enfants n'ont pu être étudiés.

Dans l'observation étudiée, aucun des parents ne présentait de raccourcissement des phalanges distales, d'ongles hypoplasiques, ou de digitalisation des pouces.

L'examen radiologique des orteils et des doigts de l'enfant confirma l'absence presque complète de phalanges distales.

A noter que les ongles de l'enfant ont poussé depuis la naissance.

Cet auteur publie le cas de quatre autres enfants ayant des anomalies des mains et des pieds avec hypoplasie marquée des phalanges distales des doigts et des orteils, absence complète d'ongles sur les petits orteils, plis palmaires anormaux sur les mains et digitalisation des pouces.

D'autres anomalies s'y associaient :

. tétralogie de Fallot;
. hypospadias,
. hernie inguinale,
. dislocation congénitale de la hanche,
. bec-de-lièvre.

Les quatre mères avaient pris de la diphenylhydantoine pendant leur grossesse, associée à d'autres anticonvulsifs.

. En 1974 Barr M. Jr. Poznanski A.K., et Smickel R.D.(3) publient les cas de trois enfants présentant des hypoplasies des extrémités distales et dysplasies des ongles, nés de mères épileptiques et qui avaient pris du dilantin et du phénobarbital tout au long de leur grossesse.

- Le premier enfant, garçon de 2 mois, présentait :

. à la main gauche : - une adactylie des 2ème, 3ème, 4ème doigts,

- un biphalangisme du 5ème doigt,

- un monophalangisme du pouce.

. à la main droite : - un biphalangisme du 2ème doigt,

- une hypoplasie des phalanges terminales des 1er et 5ème doigts.

. le pied gauche complètement adactyle,

. le pied droit présentait :

- une adactylie des 4 premiers doigts,

- une hypoplasie du 5ème doigt.

Sur tous les doigts concernés et le premier orteil, les ongles étaient très petits, voire totalement absents.

Ces anomalies ne se retrouvaient pas dans l'histoire de la famille.

Cet enfant présentait également une microcéphalie sans retard psychomoteur et une hernie inguinale bilatérale.

- le deuxième cas concernait un jeune garçon de 10 semaines qui présentait aussi bien aux mains qu'aux pieds une absence de phalanges distales des doigts 2 à 5.

Les ongles de tous les doigts à l'exception de ceux du pouce et du gros orteil étaient absents.

Comme anomalies associées on a relevé :

. un défaut septal ventriculaire (CIV),
. une hernie ombilicale,
. un hypospadias.

Pas d'antécédents familiaux.

- Le troisième enfant, également un garçon, examiné à 5 mois présentait :

. aux mains : - un biphalangisme des 4ème et 5ème doigts,

- une hypoplasie de tous les ongles, sauf ceux des pouces.

. aux pieds : - l'hypoplasie voire l'absence de plusieurs phalanges distales était accompagnée de l'absence ou de l'hypoplasie des ongles.

Par ailleurs, on retrouvait une hernie inguinale bilatérale ainsi que :

. une suture métopique proéminente,
. des oreilles en forme d'anses de tasse,
. une hernie ombilicale,
. des narines antéversées,
. une voûte palatine haute.

. En 1974 Barry J.E. et Danks D.M. (5) rapportent les cas de 15 enfants nés de mères sous anticonvulsivants en cours de gestation et présentant une hypoplasie digitale.

L'un de ces enfants était inclus dans le rapport

antérieur de Loughnan (26).

- Sept enfants provenaient d'un groupe de 62 grossesses qui avaient évolué sous D.P.H. combiné à d'autres drogues. Ces 7 enfants présentaient outre l'hypoplasie digitale, d'autres anomalies :

  . 3 d'entre eux avaient une hernie diaphragmatique,

  . 2 autres des anomalies sérieuses.

- Sept autres enfants furent répertoriés par la suite, présentant les mêmes anomalies digitales et nés de mère ayant pris de la D.P.H. pendant leur grossesse.

Trois d'entre eux avaient d'autres anomalies incluant :

  . bec de lièvre,
  . fente palatine,
  . éventration diaphragmatique dans un cas.

- Enfin un dernier cas a été rapporté chez un enfant dont la mère n'avait été traitée que par la carbamazepine et benzodiazepine **sans** D.P.H.

. <u>En 1974 enfin J.M. Aase (1) rapporte un cas similaire</u>.

Il s'agit d'une fillette de 18 mois hospitalisée pour déficit de croissance et plusieurs anomalies physiques mineures.

Pendant la grossesse, sa mère a été soignée par:

- D.P.H. : 400 mg/jour
- Phénobarbital : 120 mg/jour.

La croissance de l'enfant a été assez lente tant pour le poids, que la taille et le périmètre crânien.

L'enfant présentait :

- une asymétrie crânienne avec aplatissement temporal gauche,
- racine du nez élargie,
- oreille droite de petite taille,
- cou assez gros,
- mais surtout aux mains et aux pieds
  - . un allongement des pouces prenant l'aspect des doigts,
  - . une hypoplasie des phalanges distales des 4ème et 5ème doigts des mains avec des ongles rudimentaires,
  - . absence des ongles aux 4ème et 5ème orteils,
  - . les autres ongles des mains et des pieds étaient petits.

Sur le plan radiologique :

- . absence des phalanges distales des 4ème et 5ème doigts,
- . hypoplasie des autres phalanges distales,
- . et l'ébauche d'une troisième phalange à chaque pouce.

Il faut noter ici que plusieurs membres de la famille du côté du père présentaient de petits ongles au

niveau des orteils. De plus sa grand mère paternelle avait des pouces ressemblant aux autres doigts, sans évidence de triphalangie.

. Enfin à rapprocher la publication en 1973 par Losub S. et Coll. (25)

Cet auteur relate une étude sur 26 femmes épileptiques enceintes, dont 19 avaient reçu des anticonvulsivants.

Il constate des malformations congénitales mineures, à type essentiellement de déformations des extrémités distales, rencontrées chez les enfants de mère épileptique et ayant reçu dans la toute petite enfance de la DPH + Phénobarbital.

La description exacte de ces anomalies n'est pas donnée.

. En 1970, à côté de ces 7 publications, on peut rapprocher celle publiée par R. Meadow (31).

Il rapporte que six enfants sur 32, nés de mère sous anticonvulsivants, présentaient un bec-de-lièvre associé à des anomalies du squelette périphérique.

Cependant, il n'en a pas rapporté le détail.

ETUDE COMPARATIVE DE NOTRE OBSERVATION AVEC LES PRECEDENTES

RESSEMBLANCES :

La jeune Olivia B., comme les enfants qui présentent les mêmes anomalies des doigts et des orteils, étudiés dans la littérature et nés de mères prenant des anticonvulsivants au cours de leurs grossesse, offre un ensemble de particularités physiques permettant de l'identifier parmi les nouveau-nés.

L'étude de la main révèle sur le plan radiologique des pouces normaux, une troisième phalange du deuxième doigt courte à gauche, en diabolo à droite, et au cinquième doigt une troisième phalange absente à gauche et bipartite à droite.

On constate l'absence d'ongles correspondant aux phalanges sous-jacentes touchées, mais également une ébauche d'ongle au niveau du quatrième doigt des deux mains.

Au niveau des pieds, on constate :

- l'absence de la troisième phalange du cinquième orteil des deux pieds,

- le troisième orteil a une dernière phalange absente à droite et bipartite à gauche,

- une phalange bipartite au deuxième orteil droit,

- phalange en diabolo au quatrième orteil gauche.

Le développement des ongles est là aussi parallèle à la croissance osseuse sous-jacente :

- absence d'ongle pour les 3ème et 5ème orteils des deux pieds,

- ébauche d'ongles pour les 2ème et 4ème orteils des deux pieds.

La ressemblance par rapport aux 31 autres cas rapportés dans la littérature est très difficile à rechercher, car les descriptions faites sont souvent insuffisantes, voire absentes pour le cas de Weissewasser (52), Hill R.M. (18) et Barry J.E. (4-5).

Donc pour les trois cas étudiés par Barr J.R. et Poznanski (3) et les sept cas moins détaillés de Loughnan P.M. (26) il ressort quelques points de ressemblance avec celui d'Olivia B. :

- chez 10 de ces 11 enfants le pouce des deux mains est toujours normal; cependant, dans un cas, le premier publié par Barr J.R. (3), la deuxième phalange du pouce était hypoplasique à droite et absente à gauche.

- dans l'ensemble des cas la phalange distale du cinquième doigt semble touchée.

- le pourcentage d'hypoplasie semble augmenter dans les doigts les plus médians.

- La dysplasie des ongles va parallèlement avec l'hypoplasie de l'os sous-jacent.

Il existe également quelques différences :

- Sur les onze cas étudiés ceux présentés par Barr et ses collaborateurs (3) semblent plus sévères. Ainsi un enfant présente une adactylie des 2ème, 3ème, 4ème doigts de la main gauche et des deux pieds, avec hypoplasie de tous les ongles.

Et les deux autres cas, font mention d'adactylie, d'absence de nombreuses phalanges distales.

Le cas rapporté par Aase J.M. (1) fait mention d'un aspect de triphalangie des pouces.

A côté de cette étude concernant les anomalies des mains et pieds, Olivia présentait d'autres anomalies également retrouvées dans la littérature.

- Le faciès est qualifié "d'un peu particulier" avec des yeux "en amande".

Ceci est décrit fréquemment dans les cas étudiés, où l'on retrouve la notion d'yeux grands et largement espacés, de racine du nez plate, narines antéversées, oreilles en anses de tasse, etc ...

Le signe du ressaut retrouvé au niveau de la hanche gauche d'Olivia à la naissance, était net sans toutefois de traduction radiologique significative.

- Obliquité exagérée des toits des cotyles droit et gauche.

- Angles acétabulaires: 38° à DT,
  40° à GC.
  qui sont des chiffres à la limite de la normale à cet âge.

La mobilité des hanches, est revenue à la normale après quatre mois.

On retrouve une luxation de hanches dans un autre des 10 cas publiés.

- Le Périmètre Crânien étudié à l'âge de 2 mois et de 30 mois chez Olivia était inférieur à la normale pour ces âges. Losub et Coll. (25) ont constaté que le périmètre crânien moyen est de manière conséquente plus petit chez les enfants de mères épileptiques qui avaient pris du D.P.H. + Phénobarbital que dans tout autre groupe.

- Sur le plan cardiaque, il a été décelé à l'âge de 6 jours un souffle systolique de 2/6 irradiant au bord gauche avec légère tachycardie et tachypnée, qui faisait penser à une cardiopathie non cyanogène de type shunt gauche droit (CIV probable). Mais aucune recherche plus poussée n'a été faite pour affirmer ou infirmer cette hypothèse diagnostique.

Au niveau des 16 cas étudiés, on constate l'existence :

. d'une CIV,
. d'une tétralogie de Fallot,
. d'un ductus artériosus,
. d'une atrésie pulmonaire.

Vingt auteurs à ce jour (18) ont étudié 1600 cas d'enfants dont les mères ont pris des anticonvulsifs pendant leur grossesse, et ont retrouvé 1,7% de malformations cardiaques.

Spedel et Meadow (45) ont trouvé que les cas de maladie du coeur congénitale chez les enfants exposés

in utero aux traitements anticonvulsifs étaient quatre fois plus nombreux que chez les autres. Les anomalies cardiaques étaient :

. tétralogie de Fallot,
. ductus arteriosus,
. coarctation de l'aorte,
. sténose aortique,
. atrésie pulmonaire,
. cardiopathie cyanogène.

Enfin la présence chez Olivia B. à la naissance d'un céphalhématome avec anémie et petite hématémèse peut être mise sur le compte :

- d'une part de la carence en acide folique, le taux d'activité folinique sérique était de 0,2 microgr/l, 10 jours après la naissance (taux normal = 4,5 microgr/l). Dosage fait par Pediococcus Cerevisiae. De fait cette anémie macrocytaire diminua rapidement à l'administration d'acide folique (49).

- d'autre part, l'hypochromie qui a nécessité parallèlement un traitement par le fumafer.

Hill R.M. (18) a rapporté un cas d'hémorragie survenue chez un des enfants étudiés, non traitable par l'administration de vitamine K.

On a rapporté de nombreux cas (49) d'hémorragie chez les nouveau-nés dont les mères avaient pris différents anticonvulsivants.

Au total, l'étude d'Olivia comparée au 31 cas rapportés par la littérature révèle de nombreuses ressemblances. Le fait le plus caractéristique tient aux anoma-

lies constatées au niveau des extrémités distales des membres et en particulier des dernières phalanges et des ongles.

Les cas étudiés ne sont pas absolument identiques, mais dans chaque cas, il semble que ces anomalies soient causées par une interférence dans la croissance de l'os et du tissu mou, ce qui donne des phalanges petites et étroites, avec dyslasie unguéale et ossification irrégulière et ponctuée.

Enfin, si nous ne possédons pas de documents radiologiques suffisants permettant de suivre l'évolution des anomalies osseuses chez Olivia B., le dossier clinique nous permet de constater une diminution de la dysplasie unguéale avec l'âge ....

EFFET TERATOGENE DES ANTIEPILEPTIQUES EN GENERAL

A ce jour une vingtaine d'auteurs ont fait part de leurs remarques sur plus de 1600 enfants dont les mères avaient pris des anticonvulsifs au cours de leur grossesse.

Ils ont constaté :

- dans 3,8% des cas, un bec-de-lièvre avec ou non le palais inclus,
- 1,9% d'anomalies osseuses,
- 1,7% d'anomalies cardiaques,
- 1,3% de malformations du système nerveux central.

D'autres anomalies moins fréquentes furent également mentionnées :

- hernie inguinale,
- hypospadias,
- luxation congénitale de la hanche,
- spina bifida,
- polydactylie,
- pied-bot,
- grande fontanelle ant. et Post.,
- bout des seins anormalement bas et écartés,
- hirsutisme,
- yeux grands et anormalement espacés,

- implantation basse des oreilles,
- racine du nez plate.

En 1972, Spiedel et Meadow (45), se basant sur une étude rétrospective de 427 grossesses, chez 146 femmes épileptiques, constatent que le risque tératogène est 2 à 3 fois plus important chez les femmes traitées. Ils constatent également l'augmentation de la mortalité périnatale.

En 1973, Lowe C.R. (27) étudie 31.877 grossesses et trouve un taux de malformations de 6,7% chez les femmes épileptiques traitées au cours du premier trimestre de la grossesse contre 2,7% chez les femmes épileptiques non traitées.

Enfin, Niswander et Wertelecki en 1973 (37) arrivent aux mêmes conclusions.

Ces enquêtes démontrent que la thérapeutique anticonvulsive en général a une action nocive sur le foetus puisqu'elle double le pourcentage des anomalies.

De même que les études de Fredrick J. (13), South J. (48) et Lowe C.R. (27) rapportent que les enfants de femmes épileptiques ne prenant pas d'anticonvulsifs présentent les mêmes pourcentages de malformations que la population ordinaire.

EFFET TERATOGENE DE LA DIPHENYLYDANTOINE EN PARTICULIER

La tératogénicité de la phénytoine a été étudiée chez les souris et différentes anomalies ont été rapportées (30-14) :

- bec-de-lièvre,
- hydronéphrose,
- hydrocéphalie,

mais surtout Massey-Harbison et Becker (30) et Gibson et Becker (14) ont rapporté un raccourcissement des os longs chez des souris Ajax et Swise-Webster. On retrouve également :

- des anomalies vertébrales,
- une absence de soudure du sternum,
- une syndactylie,
- une ectrodactylie.

Ils ont également montré que :

- la tératogénicité dépend de la dose de DPH absorbée,

- elle est sous la dépendance des facteurs inhibant ou exacerbant le métabolisme de la DPH,

- elle dépend du stade de la grossesse auquel est administrée cette drogue. Ce stade influencera à la fois le type et la fréquence de la malformation (16),

- le taux de phénytoine dans le sérum est variable chez la femelle,

- chez la rate gravide, le métabolisme de la DPH se fait à taux réduit.

Mais l'effet de la gravidité sur le taux de la DPH chez la femme n'a pas été étudié.

En 1973 H. Tuchman Duplessis et L. Mercier Parot (50) ont réalisé l'expérience suivante :

- Ils ont pris des souris primipares d'une lignée Swise albinos, d'un poids moyen de 25 gr, et des rats de lignée Wistar, d'un poids moyen de 250 gr.; le contrôle de la gestation a été fait grâce à des frottis vaginaux quotidiens; les animaux ont été sacrifiés avant la mise-bas, afin :

  . d'étudier les effets ambryotoxiques ou tératogènes,

  . et d'éviter la destruction par la mère de nouveau-nés anormaux.

La DPH a été donnée par voie parentérale pendant les phases critiques de la morphogénèse embryonnaire aux doses de :

- 100 à 200 mg/Kg chez le rat,

- 75 à 150 mg/Kg chez la souris.

On constate dans les deux groupes d'animaux des phénomènes de tératogénicité ou de léthalité en particulier :

- hydronéphrose et anomalies oculaires chez le rat,
- fente du palais chez la souris.

Cet effet tératogénique sur l'embryon des rongeurs a été également observé par Harbison et Becker en 1969 (16) et 1972 (15).

Par contre la DPH ne semble pas déterminer de malformation chez le singe (Wilson) 1973, (53).

Lorsqu'on étudie la tératogénicité de la phénytoine chez les souris, on constate que certaines possèdent une prédisposition génétique pour une anomalie particulière. Ainsi les souris d'espèce A/J ont une prédisposition au bec-de-lièvre, prédisposition qui se trouve accentuée par la prise de DPH (Gibson et Becker) (14).

Mirkin B. (34) a montré que les plus hautes concentrations de DPH se trouvent dans le foie, le coeur et les tissus surrénaux du foetus.

En se servant des méthodes de chromatographie gazeuse et de la spectrométrie de masse, on peut identifier le médicament et ses métabolites dans le couple mère-enfant.

On confirme que la D.P.H. et ses métabolites traversent le placenta, s'accumulent dans les tissus du foetus, puis sont excrétés par le foetus.

Ces métabolites se forment probablement suivant le processus époxide-diol. Ces époxides sont considérés comme carcinogéniques, mutagéniques et cytotoxiques et peut-être bien tératogènes.

On note leur formation chez le nouveau-né.

Le mécanisme d'action de la D.P.H. n'est pas encore bien connu et permet plusieurs hypothèses (50) :

- action sur le métabolisme nucléique,
- perturbation de la synthèse du collagène,
- induction d'une déficience en acide folique.

Ce dernier mécanisme semble le plus probable. En effet, chez Olivia B., le taux de folicinémie était très abaissé. D'autre part, elle présentait une anémie mégaloblastique, qui a cédé à l'administration d'acide folique.

On constate en outre que le taux sanguin d'acide folique diminue chez les épileptiques traités par la D.P.H. (42).

La D.P.H. traverse très rapidement le placenta, si bien qu'au bout de 1 à 2 heures, la concentration au niveau du foie et du cerveau du foetus est plus élevé que chez la mère.

Nous savons par ailleurs que l'acide folique joue un grand rôle au cours du développement prénatal. Chez diverses espèces animales, comme chez l'homme, la déficience en acide folique peut entraîner des avortements ou des malformations congénitales (50).

On a, avec le traitement à la D.P.H. démontré d'importants changements dans le processus de réparation des tissus conjonctifs et l'on a décrit plus récemment des changements du métabolisme calcique et de l'ostéomalacie chez des malades épileptiques (Hunter J. en 1971).

- En 1973 R.R. Monson et Coll. (35) ont publié

une série de 50.897 grossesses réparties en plusieurs groupes et étudié les malformations rencontrées.

Le taux de malformations chez les enfants de mères atteintes de maladie convulsivante et qui avaient pris régulièrement de la D.P.H. tôt pendant la grossesse était 2,5 fois plus élevé que chez les mères qui n'avaient pas eu de convulsions.

HYPOTHESES CONCERNANT Olivia B.

I.- EN RAPPORT AVEC LES ANTIEPILEPTIQUES EN GENERAL -

Olivia B. en effet est née d'une mère épileptique soignée pendant toute sa grossesse par du Dihydan: 300 mg/jour et du gardénal: 10 à 15 cg/jour. Elle a reçu également mais de façon moins régulière de la Posedrine et du Zarontin

Cette petite fille présentait à la naissance outre les anomalies des phalanges distales et des ongles des mains et des pieds, un souffle systolique évoquant une CIV et quelques anomalies mineures; écartement exagéré des yeux, signe du ressaut gauche, rencontrés comme effet tératogénique des antiépileptiques en général.

L'on sait que la déficience en acide folique se produit chez des patientes subissant un traitement à long terme à la DPH, au primidon ou au phénobarbital (41).

Les drogues antifoliques ont un rôle déterminant dans l'apparition d'anomalies congénitales majeures.

On ne peut dire que l'exposition au cours de la grossesse aux anticonvulsivants soit invariablement ou même fréquemment tératogène. On voit de nombreux enfants dans ce cas qui sont soit morphologiquement normaux, soit malformés, mais avec des doigts et des ongles normaux.

De même, il existe nombre d'enfants présentant des hypoplasies digitales qui n'ont jamais été exposés

aux anticonvulsivants au cours de la gestation.

II.- EN RAPPORT AVEC LA D.P.H. EN PARTICULIER -

Le traitement à la D.P.H., a démontré d'importants changements dans le processus de réparations des tissus conjonctifs et l'on a décrit des changements dans le métabolisme calcique et des ostéomalacies chez des malades épileptiques.

L'étude de l'activité folinique sérique a montré une baisse significative de la folinicémie tant chez Olivia que chez sa mère. Cette diminution nette est en rapport avec la prise d'anticonvulsivants pendant toute la grossesse et en particulier avec le dihydan. Le fait a également été rapporté une fois par Hill R.M. (18).

Il semble également que chez les souris, le dosage de la phénytoïne et en conséquence le niveau de sérum phénytoïne maternel soit relié directement à la fréquence de la malformation.

Lorsque nous reprenons la littérature nous voyons que sur les 31 cas rapportés (les 15 de Barry et Danks (4), les 7 cas de Loughnan (26), les 3 cas de Barr et Poznanski (3), les 5 cas de Hill (18), le cas de Aase (1)) et enfin notre cas personnel :

- 25 ont été exposés au D.P.H. + barbituriques,
- 5 exposés au D.P.H. seul,
- 1 exposé au D.P.H. + diazepam + carbamazepine,
- 1 exposé à la carbamazepine + diazepam.

Ces chiffres semblent faire planer les soupçons

sur le D.P.H. comme responsable d' l'hypoplasie digitale. Malheureusement il n'est pas possible de savoir si la cause en est la D.P.H. seule ou la D.P.H. associée au phénobarbital;

Fredrick (13) a montré que le nombre d'anomalies trouvées parmi les enfants de mère prenant soit du D.P.H. ou du phénobarbital seul était inférieur à celui des enfants de mères prenant de la D.P.H. associée à du phénobarbital.

Cependant il semble y avoir de nombreux cas d'enfants, morphologiquement normaux, bien qu'exposés aux anticonvulsivants in utéro.

Il existe en fait une différence de sensibilité des foetus au D.P.H.

Loughnan (26) présente le cas de deux jumeaux dont la mère avait pris pendant la grossesse 300 mg de D.P.H. et 60 mg de phénobarbital.

Un de ces 2 jumeaux présentait outre une atrésie pulmonaire, un ductus artériosus et des anomalies du squelette distal.

La présence d'anomalies chez un seul des deux jumeaux pouvait faire penser qu'il n'y avait pas de rapport entre la tératogénicité et la prise de D.P.H.

Mais on a pu constater que ces deux jumeaux étaient hétérozygotes et donc il était possible que l'un d'eux soit génétiquement prédisposé à la tératogénicité de l'hydantoïne.

On a rapporté de la même façon des cas d'ano-

malies causées par la thalidomide sur un seul jumeau d' une paire hétérozygote.

Lenz (22) pense qu'il s'agit alors d'une différence légère de maturation organique, et donc d'une différence de sensibilité au moment du contact. Il y aurait donc prédisposition génétique à la tératogénicité de la thalidomide. On peut en rapprocher le cas de prédisposition à la tératogénicité par les hydantoïnes.

III.- D'AUTRES ORIGINES ?

L'observation rapportée par J.M. Aase (1) présente un cas d'anomalies morphologiques et radiologiques des extrémités distales chez un enfant ayant été en contact in utéro avec du D.P.H. et du phénobarbital, mais se distinguant des autres cas rapportés par :

- la présence d'une triphalangie des pouces et des gros orteils,
- la notion d'antécédents familiaux de triphalangie et d'hypoplasie des ongles.

Q.H. Qazi (40) rapporte en 1970 le cas d'un enfant ayant une triphalangie des pouces et des gros orteils avec hypoplasie ou absence des phalanges distales des autres doigts, ainsi que d'autres malformations associées.

Cet enfant était né d'une mère en bonne santé, n'ayant pris aucun traitement en cours de grossesse.

Les malformations congénitales du squelette distal, incluant la triphalangie du pouce, ont été associées à l'ingestion maternelle de thalidomide.

La majorité de tous les cas de triphalangie des pouces en Suède, en Allemagne (Hambourg) entre 1960 et 1962 furent associés à l'embryopathie de la thalidomide.

Enfin la triphalangie du pouce est une anomalie rare, apparaissant avoir un caractère familial, autosomique dominant.

D'autres observations font état :

- soit d'hypoplasie faible digitale, sans notion de prise de D.P.H. en cours de grossesse (J.E. Barry (5)) seulement quelques tranquilisants,

- de la même façon nous avons vu nombre d'enfants présentant une hypoplasie digitale et qui n'avaient pas été exposés aux anticonvulsivants au cours de la gestation. Ces hypoplasies sont souvent associées à d'autres syndromes (39).:

  - dysplasie thoracique asphyxiante :

    . maladie autosomique récessive,

    . cage thoracique étroite avec côtes courtes

  - dysostose cléido-crânienne :

    . autosomique dominante,

    . retard d'ossification des sutures et d'apparition des dents,

    . brachycéphalie.

  - Syndrome de Coffin Siris :

    . retard net de croissance,

. diminution de longueur des phalanges distales, plus marquée au 5ème doigt qui ne présente que deux phalanges,

. un syndrome semblable rapporté par Senior présente des phalanges distales courtes et des ongles hypoplastiques aux orteils.

. La main dans le Coffin Siris ressemble à celle décrite chez nos enfants nés de mères sous traitement antiépileptique.

. Quant au syndrome de Coffin Siris Wegienka, les phalanges distales ont l'apparence de baguettes de tambour.

- Syndrome de Keutel :

. sténose pulmonaire périphérique,

. anomalie cardiaque,

. surdité neurologique,

. calcification anormales généralisées,

. raccourcissement des phalanges distales de plusieurs doigts,

. maladie autosomique récessive.

- Syndrome de Liebenberg :

. autosomique dominante,

. brachydactilie avec surtout raccourcissement des phalanges distales,

. humérus peu développé, déformation de la tête radiale et de l'Olécrâne.

- Syndrome de Rüdiger :

  . autosomique récessive,

  . hypoplasie des phalanges moyennes et distales des doigts et des orteils,

  . ongles petits,

  . associé à :

    .. traits grossiers du visage,
    .. absence cartilage auriculaire,
    .. ouverture fente palatine,
    .. hydronéphrose.

  Cette maladie entraîne une mort prématurée.

  Comme le syndrome de Coffin Siris, ce syndrome de Rüdiger est semblable à l'association que nous avons décrite.

- Trisomie 13 :

  . ongles des pieds longs et hyperconvexes,

  . ouverture de la lèvre avec ou fente palatine,

  . microphtalmie - microcéphalie,

  . hémangiome du cuir chevelu,

  . oreilles malformées,

  . hypoplasie des côtes,

  . vagin et utérus bifide.

- Trisomie 18 :

  . main crispée avec chevauchement de l'index sur le 3ème doigt et du 5ème sur le 4ème,

. absence de pli distal sur le 5ème mais aussi 3ème et 4ème doigts,

. anomalies dermatoglyphiques,

. hypoplasie des ongles sur le 5ème doigt et les orteils,

. également :

.. micrognathie,

.. oreilles malformées,

.. hernies inguinales ou ombilicales,

.. crytorchidie,

.. CIV canal Artériel.

- Syndrome de Zimmermann Labard :

. absence ou dysplasie des ongles,

. hyperextensibilité des articulations métacarpophalangiennes,

. hypoplasie des phalanges distales des mains et des pieds.

Ce syndrome ressemble au Coffin Siris.

Ceci met en évidence de multiples diagnostics étiologiques pour un même type de malformations.

- Ainsi la présence dans la famille de la petite fille publiée par Aase (1) de petits ongles rudimentaires indique qu'il puisse s'agir d'une prédisposition génétique envers le développement incomplet de la phalange distale.

- Cette prédisposition génétique peut également être évoquée dans le cas des deux jumeaux hétérocygotes rapporté par Loughnan et coll. (26).

CONCLUSIONS

L'étude de la jeune Olivia B. âgée de 38 mois permet d'envisager une relation de cause à effet entre les anticonvulsivants et l'hypoplasie des ongles et des phalanges distales. Les observations rapportées font ressortir que le rapprochement entre ces dysplasies distales et la prise de diphénylhydantoïne (D.P.H.) dépasse la notion de hasard.

Il n'est pas question de dire que l'exposition en cours de grossesse aux anticonvulsivants soit toujours ou fréquemment tératogène. En effet dans la majorité des cas, ces enfants sont normaux à la naissance.

Cette anomalie mineure des extrémités distales doit servir en fait de signal afin de rechercher d'autres anomalies souvent plus sévères.

En reprenant les cas de 31 enfants plus celui d'Olivia, on découvre comme anomalies fréquentes :

- 5 cas de hernie diaphragmatique,
- 5 cas de hernie inguinale uni ou bilatérale,
- 4 cas de bec-de-lièvre,

mais également des cas de :

- Communication Inter Ventriculaire,

- Tétralogie de Fallot,

- Atrésie Pulmonaire,

- Ductus Artériosus,

- Hernie Ombilicale,

- Luxation de hanche,

- Cryptorchidie,

- Hypospadias.

Le mécanisme de la tératogénicité de la D.P.H. n'est pas actuellement connu. Chez les rates gravides, le métabolisme de la D.P.H. est réduit de façon significative. On n'a pas encore fait d'étude systématique du taux sérique de la D.P.H. au cours de la gravidité de la femme.

Il semble cependant, du moins chez les souris, que le dosage en D.P.H. et donc le niveau de phénytoïne dans le sérum maternel, soit relié directement à la fréquence de la malformation (Loughnan - 26).

On sait également :

- que le traitement à long terme par la D.P.H. avec ou sans phénobarbital entraîne une déficience en acide folique (Reynolds - 42),

- que la durée du traitement avant la conception joue peut-être un rôle, puisque les enfants touchés étaient nés de mères traitées depuis longtemps (Hill R.M. - 18),

- et qu'il est possible qu'une association médicamenteuse soit plus lourde de conséquences pour le foetus, qu'un traitement avec un seul produit (18).

Le Docteur Navarro (33) a rapporté qu'il déconseilla à la mère de la jeune Olivia B., la prise de D.P.H. Ce conseil ne fut pas suivi et un petit frère est né porteur d'un spina-bifida, malformation fréquente des carences foliques (10). A noter également que cette mère est morte au cours d'un coma épileptique.

Au total, étant donné l'existence d'un risque tératogène de la D.P.H., il semble raisonnable :

- de surveiller régulièrement le taux de phénytoïne du sérum chez les femmes en âge d'être mère,

- de rechercher les anomalies décrites ici, car elles doivent faire penser au diagnostic et surtout faire rechercher d'autres anomalies plus sévères et trop souvent associées.

On peut donc se poser des questions concernant la grossesse :

- doit-on déconseiller celle-ci ?

- en cas de grossesse, doit-on en proposer l'interruption ?

- faut-il supprimer ce médicament souvent seul efficace ?

Il ne le semble pas étant donné que la majorité des enfants nés dans ces conditions ne présentent aucune anomalie.

Peut-être s'agit-il d'un problème de doses thérapeutiques? Il semble qu'en proposant une diminution de la posologie durant la grossesse (26), on réduise les risques encourus.

Il est de toutes façons urgent d'entreprendre une étude tant au niveau de la surveillance de la mère que de son enfant, afin de mieux cerner ce problème.

° ° °

Vu :
Le Président :
Signé : G. LEPERCQ

Vu :
Le Doyen :
Signé: C. BETOURNE

Vu et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université
René Descartes :

Signé : Jean FREZAL

BIBLIOGRAPHIE

1 - Aase J.M. :
Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities.
Am. J. Dis. Child. 127-758 Mai 1974.

1 - Annegers J.F. et al :
Do anticonvulsants have a teratogenic effect ?
Arch. Neurol. 31 (6) : 364-73. Déc. 74.

3 - Barr M. Jr., Poznanski A.K. and Schmickel R.D. :
Digital hypoplasia and anticonvulsants during gestation. A teratogenic syndr.
J. Pediatr. 85: 254 1974.

4 - Barry J.E. and Danks D.M. :
Letter to the Editor.
Lancet 2 : 48 1974.

5 - Barry J.E. et al :
Anticonvulsants and congenital abnormalities
Lancet 2 : 48/9 6 Juillet 1974.

6 - Baughman F.A., Randinitis E.G. :
Passage of diphenylhydantoin across the placenta.
JAMA 213 : 466, 1970.

7 - Burrows, H.J. :
Developmental Abbreviation of Terminal Phalanges.
Brit. J. Radiol. II : 165-176, 1938.

8 - Congenital malformations and antiepileptic drugs
Can. Med. Assoc. J. III : 299, 17/8/74.

9 - Chan L.C. et al :
Anticonvulsants and congenital malformations, a report of two siblings.
J. Singapore Paediatr. Soc. 16: 47-50. Avril 1974.

10 - Ciba foundation Symposium on congenital malformations: Conséquences tératogéniques des carences foliques.
Churchill edit. London 1960.

II - Danks D.M., John E. Barry, L.J. Sheffield :
Digital hypoplasia and anticonvulsants during pregnancy.
J. Pediatr. 85 (6) 877 : 8 Déc. 74.

12 - Elshove J. and Van Eck J.H.M. :
Aangehoven mes vormingen, met name gespleten lip met of ronder gespleten verbemelte, bijkinderen van moeders met epilpsie.
Ned. Tijdschr. Geneeskd. 115: 1371/1971.

13 - Fedrick J. :
Epilepsy and pregnancy : A report from the Oxford Record Linkage Study.
Bri. Med. J. 2 : 442, 1973.

14 - Gibson J. E., Becker B.A. :
Teratogenic effects of diphenylhydantoin in Swiss-Webster and Ajax mice.
Proc. Soc. Epx. Biol. Med. 128 : 905-909, 1968.

15 - Harbison R.D., Becker B.A. :
Diphenylhydantoin teratogenicity in rats.
Toxicol Appl. Pharmacol. 22 : 193-200, 1972.

16 - Harbison R.D., Becker B.A. :
Relation of dosage and time of administration of diphenylhydantoin to its teratogenic effect in mice.
Teratology 2 : 305-3111, 1969.

17 - Hill R.M. et al :
Teratogenesis and antiepileptic drugs.
N. Engl. J. Med. 289 : 1089-90; 15 Nov. 1973.

18 - Hill R.M. et al :
Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study.
Am. J. Dis. Child. 127 : 645-53; Mai 1974.

19 - Hooshmand H. :
Toxic effects of anticonvulsants : general principles.
Pediatrics 53 : 551/7 Avril 1974.

20 - J. Tenn. Med. Assoc. 65: 811-5; Sept. 1972.
Clinical conference: megaloblastic anemia associated with anticonvulsants drugs.

21 - Kuenssberg E.V. and Knox J.D.E. :
Teratogenic effect of anticonvulsants.
Lancet I : 198 1973.

22 - Lenz W.
Am. J. Dis. Child. 112 : 99 - 1966.

23 - Leonidas J.V. et al :
Antiepileptic therapy and rickets in children.
Radiology 109 : 409-12; Nov. 73.

24 - Levingston S. et al :
Maternal Epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn.
Lancet II : 1265 I Déc. 1973.

25 - Losub S. and al.
Pediatric Meetings - San Francisco Spring 1973.

26 - Loughnan P.M., Gold H. and Vance J.D. :
Phenytoin Teratogenicity in Man
Lancet I : 70 1973.

27 - Lowe C.R. : :
Congenital malformations among infants born to epileptic women.
Lancet I : 9 1973.

28 - Lunde P.Q. et al :
Teratogenic effects of phenytoin and other antiepileptic agents.
Tidsskr. Nov. Laegeforen 93 : 863; 30 Avril 1973.Nor.

29 - Mc Mullin G.P. :
Teratogenic effects of anticonvulsants
Br. Med. J. 4 : 430, 1971.

30 - Massez K.M. : :
Teratogenic effects of diphenylhydantoin.
J. Oral. THER Pharmacol. 2 : 380-385, 1966.

31 - Meadow S.R. :
Congenital abnormalities and anticonvulsant drugs.
Proc. R. Soc. Med. 63 : 48 1970.

32 - Meyer J.G. :
The teratological effects of anticonvulsivants and the effects on pregnancy and birth.
Evr. Neurol. 10 : 179-90 1973.

33 - Millar J.H.D. and Nevin N.C. :
Congenital malformations and anticonvulsants drugs.
Lancet I : 328 1973.

34 - Mirkin B. :
DIPHENYLHYDANTOIN: placental transport, fetal localization, neonatal metabolism and possible teratogenic effects.
J. Pediatr. 78 : 329-337, 1971.

35 - Monson R.R. and al.
Diphenylhydantoin and Selected Congenital Malformations.
N. Engl. J. Med. 289 : 1049-1052 - Nov. 1973.

36 - Dr Navarro :
Diphenylhydantoines et risques thératogènes.
Lettre à l'éditeur. Nouvelle Presse Médicale. 1974
Vol. 3 - 92.

37 - Niswander J.D. - Wertelecki W.
Congenital Malformation among offspring of epileptic women.
Lancet I : 1062 - 1973.

38 - Pashayan H., Pruzanski S. :
Are anticonvulsants teratogenic ?
Lancet 2 : 702-703, 1971.

39 - Poznanski A.K.
The hand in radiologie diagnosis.
Editor: WB Saundus Company. Philadelphia - 1974.

40 - Qazi Q.H. and Smithwick E.M.
Triphalangy of thumbs and great toes.
Am. J. Dis. Child. Vol. 120 : 255-257; Sept. 1970.

41 - Reynolds E.H.
Diphenylhydantoin: Hematologie aspects of toxicity in Woodbury DM - Penry J.K. - Schmidt R.P. (eds) Artiepileptic Drugs - New York.
Raven Press 1972 : 267-274.

42 - Reynolds E.H. :
Folate metabolism and anticonvulsant therapy.
Proc. R. Soc. Med. 67 :68 Janv. 1974.

43 - Sanada H. et al :
Clinical aspects of folic acide deficiency with reference to anticonvulsant therapy pregnancy and folate intake.
Author's trans. Acta. Haematol. Jap. 36 : 527-3 Août 1973.

44 - Seip M. :
Effects of antiepileptic drugs inpregnancy on the fetus and newborn infant.
Ann. Clin. Res; 5 : 205-7 Août 1973.

45 - Speidel B.D., Meadow S.R. :
Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn.
Lancet 2 : 839-843, 1972.

46 - Skrotskii Iv. A. :
Complication of medical therapy for epilepsy in children and adolescents.
Zh. Nevropatol. Psikhiatr. 73 : 1710-4, 1973. Eng. Abstr. Rus.

47 - Solomon G.E., Hilgartner M.W., Kutt H. :
Coagulation defect due to diphenylhydantoin.
Neurology 22: 1165-71, 1972.

48 - South J. :
Teratogenic effect of anticonvulsants
Lancet 2 : 1154, 1972.

49 - Stevenson M.M., Gilbert E.F.
Anticonvulsants and Hemorrhagic diseases of the newborn infant.
J. Pediatr. 77 : 516- , 1972.

50 - Tuchmann Duplessis et L. Mercier Parot :
Danger des médications antiépileptiques au cours de la grossesse. Rôle des altérations du métabolisme des folates dans la génèse des accidents observés.
Nouvelle Presse Médicale. 1973, 41-27-19/2720.

51 - Watson J.D., Spellacy W.N. :
Neonatal of maternal traitment with the anticonvulsant drug diphenylhydantoin.
Obstet. Gynecol. 37 : 881-885, 1971.

52 - Weiswasser W.H., Hall B.D., Delavan G.W. and Smith D.W. : Coffin Siris syndrome : Two new cases
Am. J. Dis. Child. 125 : 838, 1973.

53 - Wilson J.G.
Present Status of drugs as teratogens in Man.
Teratology 7 : 3-15 - 1973.

54 - Zellweger H. :
Anticonvulsants during pregnancy : a danger to the developing fetus ?
Clin. Pediatr. Phila. 13 : 338-41, Avril 1974.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-